

LÉČBA CHRONICKÉ HEPATITIDY B ADEFOVIR DIPIVOXILEM

Jaroslav Stránský

I. interní klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. LF UK, Praha

Je popsán případ 46leté ženy s chronickou hepatitidou B HBeAg pozitivní, která byla během 10 let postupně léčena glukokortikoidy v kombinaci s azatioprinem, pak famciklovirem, interferonem alfa-2a, alfa-2b a přirozeným interferonem, samotným lamivudinem i v kombinaci s přirozeným interferonem, ale po léčbě jsme pozorovali pouze normalizaci aktivity ALT a negativní HBV DNA v séru, ale po žádném léčebném schématu nenastala sérokonverze HBeAg na anti-HBe. Po dlouhodobé léčbě lamivudinem vznikla mutanta rezistentní na lamivudin a po ukončení léčby nastal relaps hepatitidy. Nakonec jsme podali adefovir dipivoxil v dávce 10 mg/den po dobu 9 měsíců. Po této léčbě jsme pozorovali trvalou biochemickou a virologickou odpověď, ale znovu nedošlo k sérokonverzi HBeAg na anti-HBe. Po ukončení léčby jsme opět zjistili biochemický a virologický relaps hepatitidy.

Klíčová slova: chronická hepatitida B, léčba, adefovir dipivoxil.

ADEFOVIR DIPIVOXIL TREATMENT IN CHRONIC HEPATITIS B

We report a 46-years-old woman with chronic HBeAg positive hepatitis B which during ten-years period was successively treated with glucocorticoids and azathioprine, famciclovir, interferon alfa-2a, alfa-2b and natural interferon, lamivudine alone and in combination with natural interferon, but only normal ALT level and HBV DNA negativity in serum were observed after treatment and in no treatment schedule seroconversion of HBeAg to anti-HBe occurred. After long-term lamivudine treatment, a mutant resistant to lamivudine developed with a relapse of hepatitis after therapy cessation. Finally, we used adefovir dipivoxil 10 mg/day for nine months but again no HBeAg seroconversion occurred. Sustained biochemical and virological response was observed during therapy. However, after treatment cessation both biochemical and virological relapse recurred.

Key words: chronic hepatitis B, treatment, adefovir dipivoxil.

Léčba chronické hepatitidy B u dospělých osob je globální zdravotnický problém. Na celém světě je chronicky infikováno virem hepatitidy B (HBV) přibližně 350 milionů osob a z nich dvě třetiny žijí v asijsko-pacifické oblasti (1). Přibližně dvacet let jsou zkušenosti s terapií interferonem (IFN) alfa-2a, alfa-2b nebo přirozeným IFN.

Při protivirové léčbě chronické hepatitidy B se posuzuje odpověď biochemická (významný pokles nebo normalizace aminotransferáz v séru), sérologická (vymizení HBeAg a vytvoření anti-HBe) a virologická (vymizení HBV DNA ze séra). U HBeAg pozitivních pacientů je pro uzdravení z hepatitidy a definitivní vyloučení viru rozhodující, zda nastane sérokonverze HBeAg na anti-HBe (2).

K biochemické, sérologické a virologické odpovědi na léčbu IFN trvající 6–12 měsíců dochází u HBeAg pozitivních pacientů přibližně v 25–40% v závislosti na věku, dávce IFN, výši viremie, trvání léčby, pokročilosti hepatitidy a případně dalších faktorech. Protivirová léčba je indikována u HBsAg pozitivních pacientů se zvýšenou aktivitou aminotransferáz a histologicky ověřenou chronickou hepatitidou ve fázi aktivní virové replikace, tj. s pozitivním HBeAg a HBV DNA v séru, nebo s negativním HBeAg a pozitivními anti-HBe a HBV DNA (3).

Koncem 80. let se u nás ještě podávala u akutní hepatitidy B glukokortikoidní léčba

(většinou prednison), přestože už bylo nezvratně prokázáno, že glukokortikoidy zvyšují virovou replikaci i viremii a oddalují sérokonverzi HBeAg na anti-HBe, což je nežádoucí (2, 8).

Dalším lékem, který našel široké uplatnění v léčbě chronické hepatitidy B, byl lamivudin. Je to nukleosidový analog odvozený od pyrimidinu, který potlačuje replikaci HBV. Nejprve je fosforylován na trifosfát, který při inkorporaci do narůstajících řetězců DNA vytěsňuje d-cytidin trifosfát, což způsobí ukončení řetězce DNA, a tím dojde k zastavení virové replikace. Podává se per os v dávce 100 mg/den, léčba je dlouhodobá (12 měsíců i déle), je účinný u obou typů chronické hepatitidy B (HBeAg pozitivní i negativní), ale jeho nevýhodou je vznik rezistentních mutant, který stoupá s trváním léčby (4, 5).

Dlouhodobou léčbu samotným lamivudinem nebo v kombinaci s IFN jsme si nedávno ověřili u malého souboru 14 našich pacientů (6). Překvapivě kombinovaná léčba IFN s lamivudinem není účinnější, než léčba oběma léky samotnými. Dlouhodobá léčba lamivudinem oddaluje klinickou progresi u pacientů s chronickou hepatitidou B a pokročilou fibrózou nebo cirhózou tím, že významně snižuje incidenci jaterní dekompenzace a riziko hepatocelulárního karcinomu (18).

Famciklovir je perorální nukleosidový analog s výraznou protivirovou aktivitou proti

HBV. Byl u nás zkoušen v mezinárodní multicentrické studii v dávkách 125, 250 a 500 mg 3× denně po 16 týdnů v porovnání s placebo (7). Je to účinný a bezpečný lék s menší protivirovou aktivitou než lamivudin, ale u nás není dostupný.

Posledním lékem nedávno uvedeným do klinické praxe je adefovir dipivoxil (ADV), což je nukleotidový analog, odvozený od adenosinmonofosfátu. Jeho objev je spojen se jménem významného českého vědce dr. Antonína Holého, DrSc. Aktivním metabolitem je adefovir difosfát, který je inkorporován pomocí virové polymerázy do nově syntetizované DNA, a tím ukončuje syntézu řetězce DNA. Podává se per os v dávce 10 mg/den; významně snižuje HBV DNA v séru, aktivitu aminotransferáz a zlepšuje histologický nálezy v játrech u dospělých osob s chronickou hepatitidou B ve fázi aktivní virové replikace. Může být podán HBeAg pozitivním pacientům (wild typ HBV), dále u mutanty HBV, která není schopna tvořit HBeAg, ale má pozitivní HBV DNA v séru, a u mutant HBV s prokázanou rezistencí po léčbě lamivudinem (9, 10).

Asi 12 let sledujeme nemocnou s chronickou hepatitidou B, u níž byly vyzkoušeny téměř všechny možnosti léčby u nás dostupné, ale bez trvalého sérologického efektu; nakonec jsme podali adefovir dipivoxil (Hepsera) a sdělujeme výsledky léčby u našeho prvního případu.

Kazuistika – popis případu

Šestačtyřicetiletá žena bez anamnézy infekčních hepatitid a transfuzí krve, aktivní sportovkyně, která nebrala nikdy drogy a nepila ani alkohol. V roce 1989 jí byl zjištěn před operací kýly pozitivní HBsAg, HBeAg a HBV DNA v séru, v jaterní biopsii byla prokázána chronická hepatitida B. Ve stejné roce byl zjištěn u dvou jejích synů pozitivní HBsAg pravděpodobně po perinatálním přenosu infekce HBV. Nemocná byla 14 měsíců léčena kombinací prednisonu s azathioprinem, ale léčba nebyla účinná a koncem roku 1990 byla ukončena pro riziko diabetes mellitus (diabetický typ křivky).

Po převzetí nemocné do naší poradny jí byla v roce 1993 provedena nová jaterní biopsie s nálezem mírně aktivní chronické hepatitidy s nevelkou periportální fibrózou.

V roce 1994–1995 byla zařazena do mezinárodní studie s léčbou famciklovirem, ale sérologická, ani virologická odpověď nenastala (tj. vymizení HBeAg a HBV DNA ze séra).

V roce 1996 byla léčena monoterapií IFN alfa-2a v dávce 3x 4,5 MU/týden po dobu 9 měsíců, ale k virologické odpovědi opět nedošlo. V roce 1998 byla léčena přirozeným IFN dávku 3x 3MU/týden a pozorovali jsme opět jen biochemickou odpověď, ale sérologická ani virologická odpověď nenastala. Po skončení léčby jsme pozorovali relaps hepatitidy se vzestupem aktivity ALT na 5,98 μ kat/l a AST na 3,53 μ kat/l.

Dalším zkoušeným lékem byl od února 1999 lamivudin v dávce 150 mg/den, po němž jsme pozorovali jen částečnou biochemickou odpověď (jen mírný pokles ALT), proto jsme přidali za 8 měsíců přirozený IFN v dávce 3x 3MU/týden, ale po 10 měsících kombinované léčby jsme ji ukončili, protože znovu nedošlo k odpovědi. Po vysazení IFN jsme spíše z psychologických důvodů pokračovali v terapii samotným lamivudinem v dávce 100 mg/den do konce září 2001, kdy byl vysazen pro neúčinnost a vzniklý relaps ke konci léčby.

V polovině října 2001 byla provedena další jaterní biopsie s nálezem chronické hepatitidy se střední aktivitou ve stadiu cirhózy, což potvrdilo progresi hepatitidy navzdory podané protivirové léčbě.

Poslední pokus s léčbou lamivudinem v dávce 100 mg/den byl v polovině roku 2002, ale po několikaměsíční léčbě nastal opět relaps hepatitidy se vzestupem ALT na 9,0 μ kat/l, AST 6,76 μ kat/l, HBeAg byl stále pozitivní, HBV DNA hybridizací 37,7 pg/ml (metodou Digene Hybrid Capture System HBV DNA Assay, Abbott, normální hodnota do 5 pg/ml).

V dubnu 2003 byla prokázána rezistence na lamivudin s mutací nebo polymorfismem HBV DNA polymerázy na kodónu M518, V552, I552 a I555; HBV DNA byla stále pozitivní při

vyšetření hybridizací, polymerázové řetězové reakci (PCR) a v séru stále přetrvávala po celou dobu pozitivita HBeAg. Protilátka proti viru hepatitidy delta (anti-HD) byla negativní.

Po opakovaných neúspěších s protivirovou léčbou jsme se rozhodli vyzkoušet nový lék – adefovir dipivoxil v dávce 10 mg/den, který působí na mutantu HBV rezistentní na lamivudin. Lék není v ČR dosud registrován. Na sonografii jater byly diskrétní známky hepatopatie provázející jaterní cirhózu bez portální hypertenze, jinak bylo sono epigastria normální (prim. Hořejšová). Antigeny a protilátky proti HBV byly vyšetřeny metodami ELISA-3 (Sanofi Pasteur). Nemocnou jsme léčili 9 měsíců s malou přestávkou 14 dní, kdy nebyl ADV dostupný. Výsledky ALT, AST, HBeAg a HBV DNA během léčby ADV a po jejím ukončení jsou v tabulce 1.

Z tabulky vyplývá, že přes slibnou biochemickou odezvu ALT, AST a virologickou odpověď HBV DNA během léčby nedošlo ani nyní k sérokonverzi HBeAg na anti-HBe a do 2–3 měsíců po ukončení léčby jsme pozorovali další relaps hepatitidy, který ještě není ukončen.

Kromě biochemického relapsu nastal i relaps virologický, jak bylo patrné ze silně pozitivní PCR na konci léčby. Při kvantitativním vyšetření HBV DNA bylo po skončení léčby v rozmezí jednoho měsíce přítomno 9975 000 000 kopií genomu HBV/ml séra a při dalším vyšetření 547 500 000 kopií genomu HBV/ml séra. Relaps po ukončení léčby provázely subjektivně značné bolesti ve svalech a kloubech především v době, kdy stoupala aktivita aminotransferáz, a výrazná únava.

Po celou dobu léčby ADV nemocná lék výtečně snášela a neměla žádné vedlejší příznaky, ani flu-like syndrom.

Závěr: U nemocné s chronickou hepatitidou B a mutantou HBV rezistentní na lamivudin jsme ani po devítiměsíční léčbě adefovir dipivoxilem nedosáhli sérologické odpovědi (vymizení HBeAg a vytvoření anti-HBe) a trvale nezastavili virovou replikaci, přestože jsme zaznamenali v průběhu léčby ADV biochemickou i virologickou odpověď (vymizení HBV DNA).

Diskuze

Počátkem roku 2003 byly zveřejněny výsledky léčby ADV ze dvou ukončených mezinárodních multicentrických studií. Prvotním cílem obou studií bylo histologické zlepšení po léčbě definované jako snížení Knodellova indexu histologické aktivity nejméně o dva body, aniž se současně zhoršilo skóre fibrózy v játrech. Druhotné cíle zahrnovaly pokles a vymizení HBV DNA ze séra, ovlivnění aktivity aminotransferáz a procento pacientů s proběhlou sérokonverzí HBeAg a HBsAg.

V první studii bylo léčeno 515 pacientů s wild typem HBV (tj. pozitivním HBeAg a HBV DNA v séru) 48 týdnů dávku 10 mg/den nebo 30 mg/den, anebo dostali placebo. Na konci léčby mělo významně více pacientů léčených ADV histologické zlepšení při porovnání s placebo ($p < 0,001$), u léčených pacientů se snížila koncentrace HBV DNA v séru ($p < 0,001$) a normalizovala aktivita ALT ($p < 0,001$). Sérokonverze HBeAg byla častější při vyšší dávce 30 mg/den ($p = 0,01$), než při 10 mg/den ($p < 0,049$) (11).

V druhé studii bylo léčeno 185 HBeAg negativních a HBV DNA pozitivních osob 48 týdnů dávku ADV 10 mg/den oproti placebo. Na konci léčby měli léčení pacienti významné zlepšení histologického nálezu oproti placebo

Tabulka 1. Aktivita ALT, AST v séru, HBeAg a anti-HBe, HBV DNA hybridizací v průběhu léčby adefovir dipivoxilem (začátek léčby 23. 7. 03, konec léčby 2. 6. 04)

Datum	ALT μ kat/l	AST μ kat/l	HBeAg	anti-HBe	HBV DNA pg/ml
15. 4. 03	9,0		6,76	poz.	neg.
25. 6. 03	5,45	3,74	poz.	neg.	722,5
23. 7. 03	3,78	2,86	poz.	neg.	134,5
30. 7. 03	1,52	1,0	poz.	neg.	neprokázána
13. 8. 03	0,88	0,61	–	–	–
8. 10. 03	0,62	0,56	poz.	neg.	neprokázána
10. 12. 03	0,52	0,52	poz.	neg.	neprokázána
5. 2. 04	0,48	0,55	poz.	neg.	neprokázána
3. 3. 04	0,39	0,53	poz.	neg.	neprokázána
28. 4. 04	0,44	0,53	poz.	neg.	neprokázána
2. 6. 04	0,39	0,55	poz.	neg.	neprokázána
4. 8. 04	3,95	2,55	poz.	neg.	silně pozit. PCR
27. 8. 04	6,93	4,90	–	–	–
8. 9. 04	8,92	7,33	poz.	neg.	silně pozit. PCR
29. 9. 04	6,77	5,29	poz.	neg.	

($p < 0,001$), nižší koncentraci HBV DNA v séru ($p < 0,001$) a aktivitu ALT ($p < 0,001$). V obou studiích nebyly zjištěny žádné mutace HBV DNA, ani rezistence na ADV. Léčba byla velmi dobře snášena a vedlejší účinky se nelišily od skupiny placebo (12).

U naší nemocné s wild typem HBV jsme neuspěli s 9měsíční léčbou ADV, přestože jsme zaznamenali biochemickou i virologickou odpověď, ale nenastala odpověď sérologická, tj. vymizení HBeAg ze séra, stejně jako při všech ostatních pokusech s protivirovou léčbou. Možná, že jsme měli ještě pokračovat v léčbě 1–2 roky, ale cena léku je velmi vysoká a výsledek léčby byl zcela nejistý.

ADV se může kombinovat i s lamivudinem a podávat před i po transplantaci jater pacientům s rezistencí na lamivudin (13, 14). Po 48týdenní léčbě ADV významně poklesla HBV DNA v séru bez ohledu na genotyp HBV, stav HBeAg nebo rasu, a nebyly zjištěny žádné rezistentní mutanty na ADV (15, 16).

Kazuistika této nemocné je zajímavá ze dvou důvodů: jako první léčba u ní byly podány glukokortikoidy v kombinaci s azathioprinem v době, kdy neměla žádné subjektivní potíže a bylo už obecně známo, že tato terapie není u chronické hepatitidy B indikována, protože zvyšuje replikaci HBV místo toho, aby viremii snižovala a přispěla k vyloučení HBV.

Je možné, že je tato nemocná infikována mutovaným virem od samého počátku a virus je rezistentní na současné protivirové léky. Druhý důvod je ten, že nemocná špatně tolerovala protivirovou léčbu i v menších dávkách, než je doporučeno pro dospělé osoby, byla a je stále nervově velmi labilní a vedlejší účinky ji velmi často obtěžovaly, takže jí nebylo možné podat vyšší dávky IFN (výrazná únava, těžké artralgie, subfebrilní teploty).

Na zahraničních studiích je pozoruhodné, že vždy velmi pečlivě hodnotí všechny pozitivní biochemické, sérologické, virologické i histologické výsledky, ale velmi málo se analyzují pacienti bez odpovědi (nonresponders), s relapsy po skončení léčby a jejich průběhem. A tak lze souhlasit s doc. Husou, že nás v léčbě chronické hepatitidy B čeká ještě dlouhá cesta, než dosáhneme lepších výsledků u většího počtu osob (17).

Na závěr je vhodné se zamyslet nad dalšími léčebnými možnostmi u této nemocné. Asi snadnější a jistější cesta by bylo léčbu ADV opakovat a léčit delší dobu (1–2 roky), nebo tak dlouho, než nastane trvalá sérokonverze HBeAg a vytvoří se anti-HBe. Další alternativou by mohlo být opětovné podání lamivudinu a k němu pak přidat ADV (19).

Literatura

1. Farrell GC, Liaw YF, McCaughan GW. JGH and Asia-Pacific consensus on prevention and management of gastrointestinal and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 815–818.
2. Stránský J. Virová hepatitida B a její klinický význam. Grada Publishing 2001: 107–109.
3. Lok ASF. Hepatitis B infection: pathogenesis and management. *J Hepatol* 2000; 32 (Suppl 1): 89–97.
4. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, et al. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 32: 847–851.
5. Chayama K, Suzuki Y, Kobayasi M, et al. Emergence and take over of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-take over by wild type after cessation of therapy. *Hepatology* 1998; 27: 1711–1716.
6. Stránský J, Burešová H, Střiteský J, Hejná M. Dlouhodobá léčba chronické hepatitidy B lamivudinem nebo v kombinaci s interferonem. *Prakt Lék* 2003; 83: 461–466.
7. Trépo C, Ježek P, Atkinson GE, Boon RJ. Efficacy of famciclovir in chronic hepatitis B: results of a dose finding study. *Hepatology* 1996; 24: 188A.
8. Lam KC, Lai CL, Ng RP, et al. Deleterious effect of prednisolone in HBsAg-positive chronic active hepatitis. *N Engl J Med* 1981; 304: 380–386.
9. www.hepsera.com
10. Stránský J. Adefovir dipivoxil je nový lék na chronickou hepatitidu B. *Vnitř Lék* 2004; 50: 222–224.
11. Marcelin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808–816.
12. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800–807.
13. Peters M, Hann HW, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil (ADV) alone and in combination with lamivudine (LAM) suppresses YMDD mutant hepatitis B virus replication: 48 week preliminary analysis. *Hepatology* 2002; 36, No 4, Part 2: 374A.
14. Schiff E, Lai CL, Neuhaus SP, et al. Adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of chronic hepatitis B patients pre- and post-liver transplantation (OLT) with lamivudine-resistant (LAM-R) hepatitis B virus (HBV) patients. *Hepatology* 2002; 36, No 4, Part 2: 371A.
15. Westland CH, Delaney IV W, Yang H, et al. Hepatitis B virus genotypes and virologic response in 694 patients in phase III studies of adefovir dipivoxil. *Gastroenterology* 2003; 125: 107–116.
16. Westland CE, Yang H, Delaney IV WE, et al. Week 48 resistance surveillance in two phase 3 clinical studies of adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003; 38: 96–103.
17. Husa P. Adefovir dipivoxil – další krok ke zvládnutí chronické infekce virem hepatitidy B. Před námi však stále dlouhá cesta. *Vnitř Lék* 2004; 50: 177–180.
18. Liaw YF, Sung JY, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521–1531.
19. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004; 126: 81–90.